

**PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR SOLUBILIZATION OF POORLY SOLUBLE ACTIVE AGENT IN COMPOSITION-CARRIER AND METHOD OF ITS MAKING**

**Publication number:** RU2140291 (C1)

**Publication date:** 1999-10-27

**Inventor(s):** POZANSKI UL RIKH [DE]

**Applicant(s):** NOVARTIS AG [CH]

**Classification:**


**- International:** A61K9/08; A61K9/48; A61K31/70; A61K38/00; A61K38/13; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/44; A61K9/08; A61K9/48; A61K31/70; A61K38/00; A61K38/12; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/44; (IPC1-7): A61K47/44; A61K9/48; A61K47/14; A61K47/26


**- European:** A61K9/48H4; A61K38/13; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/44


**Application number:** RU19960102012 19940708


**Priority number(s):** DE19934322826 19930708; WO1994EP02238 19940708


**Also published as:**

 DE4322826 (A1)

 SK280615 (B6)

 SK280615 (B6)

 PT710103 (T)

 PT1092429 (T)

more >>

**Abstract of RU 2140291 (C1)**

FIELD: pharmacy. SUBSTANCE: pharmaceutical composition of poorly soluble active agents has fatty acid polyglycerol esters or fatty acid sorbitan esters as solubilizing agents in the combination with lipophilic excipients and nonionic surface-active substances. The composition is obtained by mixing carrier components followed by dispersing the poorly soluble agent. Obtained composition exhibits the enhanced biological availability at oral administration. EFFECT: improved property of the composition.  
13 cl

Data supplied from the *esp@cenet* database — Worldwide



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 140 291** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 47/44, 47/26, 47/14, 9/48**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96102012/14, 08.07.1994  
(24) Дата начала действия патента: 08.07.1994  
(30) Приоритет: 08.07.1993 DE P 43 22 826.7  
(46) Дата публикации: 27.10.1999  
(56) Ссылки: 1. RU 2053764 C1, 10.02.96. 2. GB 2228198 A, 22.08.90. 3. GB 2257359 A, 13.01.93. 4. EP 0327280 A1, 09.08.89. 5. EP 0448091 A2, 25.09.91.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 08.02.96  
(86) Заявка РСТ:  
EP 94/02238 (08.07.94)  
(87) Публикация РСТ:  
WO 95/01785 (19.01.95)  
(98) Адрес для переписки:  
101000, Москва, Малый Златоустинский пер.,  
д.10, кв.15, Евромаркпат, Веселицкой И.А.

(71) Заявитель:  
Новартис АГ (CH)  
(72) Изобретатель: Позански Ульрих (DE)  
(73) Патентообладатель:  
Новартис АГ (CH)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ ПЛОХОРАСТВОРИМОГО АКТИВНОГО АГЕНТА В СОСТАВЕ-НОСИТЕЛЕ И СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:  
Изобретение относится к области фармации. Фармацевтический состав плохорастворимых активных агентов содержит также солюбилизирующие агенты, которыми являются полиглицериновые эфиры жирных кислот или сорбитановых эфиров жирных кислот в сочетании с

липофильными эксципиентами и неионными сурфактантами. Состав получают смешиванием компонентов носителя с последующим диспергированием плохорастворимого агента. Полученный состав обладает более высокой биологической доступностью при пероральном введении. 2 с. и 11 з.п. ф-лы.

RU 2 140 291 C1

RU 2 140 291 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 140 291** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 47/44, 47/26, 47/14, 9/48**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96102012/14, 08.07.1994  
(24) Effective date for property rights: 08.07.1994  
(30) Priority: 08.07.1993 DE P 43 22 826.7  
(46) Date of publication: 27.10.1999  
(85) Commencement of national phase: 08.02.96  
(86) PCT application:  
EP 94/02238 (08.07.94)  
(87) PCT publication:  
WO 95/01785 (19.01.95)  
(98) Mail address:  
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,  
d.10, kv.15, Evromarkpat, Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:  
Novartis AG (CH)  
(72) Inventor: Pozanski Ul'rikh (DE)  
(73) Proprietor:  
Novartis AG (CH)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR SOLUBILIZATION OF POORLY SOLUBLE ACTIVE AGENT IN COMPOSITION-CARRIER AND METHOD OF ITS MAKING**

(57) **Abstract:**

FIELD: pharmacy. SUBSTANCE:  
pharmaceutical composition of poorly soluble  
active agents has fatty acid polyglycerol  
esters or fatty acid sorbitan esters as  
solubilizing agents in the combination with  
lipophilic excipients and nonionic

surface-active substances. The composition  
is obtained by mixing carrier components  
followed by dispersing the poorly soluble  
agent. Obtained composition exhibits the  
enhanced biological availability at oral  
administration. EFFECT: improved property of  
the composition. 13 cl

RU 2 140 291 C1

RU 2 140 291 C1

Предметом настоящего изобретения являются фармацевтические препараты для плохорастворимых агентов, а также способы изготовления таких препаратов.

В целом доставка фармацевтического активного агента посредством перорального введения, например в виде таблеток, капсул или драже, обладает рядом преимуществ по сравнению с другими, например парентеральными формами введения. Чисто субъективно заболевания, лечение которых должно производиться путем инъекций, считаются более серьезными по сравнению с другими заболеваниями, при которых рекомендован прием таблеток, капсул или драже. Наиболее существенным преимуществом является удобство таких форм для введения пациентом самому себе, в то время как парентеральное введение должно осуществляться, за редкими исключениями, врачом либо квалифицированной медицинской сестрой.

После введения и разложения перорально вводимой формы жидкость в желудочно-кишечном тракте, например желудочный или кишечный сок, воздействует на активный агент. Многие активные агенты для перорального введения обладают липофильными свойствами и поэтому плохо растворимы в водном содержимом желудочно-кишечного тракта. В этом случае количество активного агента, которое способно всасываться, понижается, поэтому его биологическая доступность уменьшается. Как правило, это неизбежно влечет за собой увеличение вводимых дозировок активных веществ. Следствиями этого являются повышенная биологическая изменчивость и нежелательные колебания эффективности.

Для улучшения растворимости плохорастворимых активных агентов были описаны так называемые солюбилизирующие агенты, например гидрофильные сорбиторители, такие как этанол, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли, либо липофильные солюбилизирующие агенты, такие как лецитин, полиглицоловые эфиры жирных кислот или глицин-полиглицоловые эфиры жирных кислот. При использовании таких солюбилизирующих агентов возникают проблемы из-за пониженной толерантности и неадекватной стабильности вводимой формы, например сепарационных эффектов.

Поэтому [1] было предложено использовать неполные глицериновые эфиры жирных кислот или неполные эфиры пропиленгликоля. Такие эксципиенты (со-сурфактанты) малопригодны, поскольку они доступны только в узком ГЛБ интервале - от 2 до 3. Это делает возможным только незначительное изменение в пропорциях составных частей состава-носителя с целью адаптации к различным растворимостям активных агентов, которые подлежат растворению.

Задачей настоящего изобретения является увеличение или улучшение растворимости, ресорбционной емкости и следовательно также и биологической доступности активных агентов для перорального введения посредством подбора наиболее приемлемых эксципиентов.

Эта задача решается в настоящем изобретении, согласно которому предложен

улучшенный фармацевтический состав для увеличения растворимости активного агента, обладающего плохой растворимостью в воде, в составе-носителе. Указанный

состав-носитель согласно настоящему изобретению содержит следующие компоненты:

а) прибл. 10-50% по весу, исходя из веса состава-носителя, со-сурфактанта, чистого по существу или присутствующего в виде смеси, с гидрофильно-липофильным балансом, не превышающим 10 (ГЛБ значение по Гриффину), выбранного из группы полиглицериновых эфиров жирных кислот и сорбитановых эфиров жирных кислот;

б) прибл. 5-40% по весу, исходя из веса состава-носителя, фармацевтически приемлемого масла, чистого по существу или присутствующего в виде смеси, которое в качестве основного липофильного компонента содержит триглицерид; и

в) прибл. 10-50% по весу, исходя из веса состава-носителя, неионного сурфактанта, чистого по существу или присутствующего в виде смеси, со значением ГЛБ свыше 10;

и возможно другие фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Кроме того, предметом изобретения также является способ изготовления фармацевтического состава, содержащего солюбилизированный активный агент с плохой растворимостью в воде, в составе-носителе, состоящем из указанных компонентов. Указанный фармацевтический состав пригоден для заполнения для единичных дозовых форм для перорального введения, например крахмальных, твердых желатиновых и легкоразлагаемых желатиновых капсул.

Термины, использованные выше и далее, определяют следующим образом в рамках описания настоящего изобретения:

Термин фармацевтический состав обозначает смесь солюбилизированного фармацевтического активного агента или смеси активных агентов, обладающих плохой растворимостью в воде, с указанным составом-носителем, состоящим из указанных компонентов, где указанная смесь адаптирована к выпуску в виде форм для перорального введения, предпочтительно крахмальных, твердых желатиновых или легкоразлагаемых желатиновых капсулах.

Термин солюбилизированный или солюбилизация активного агента или смеси активных агентов, обладающих плохой растворимостью в воде, обозначает процесс дисперсии, который реализуется через действие соответствующего

солюбилизирующего агента, который увеличивает дисперсионную емкость активного агента в такой степени, что терапевтически эффективная доза полностью растворяется или по меньшей мере становится доступной для биодеградации в результате процесса неполного растворения. Термин дисперсионная емкость обозначает меру образования микро-эмульсий, истинных молекулярных растворов активных агентов и эксципиентов в воде, а также коллоидных растворов, например растворов ассоциативных коллоидов или молекулярных коллоидов, которые могут быть прозрачными или опалесцировать, и если это необходимо, после фильтрации, особенно при

использовании стерильных фильтров с диаметром пор приibl. 5-10 мкм, не содержат никаких типов твердых частиц, либо, например, мицеллярных растворов или сферокolloидов, которые могут быть разделены только посредством ультра-центрифугирования. Дисперсионная емкость может быть приведена в мг или ммоль на литр воды.

Фармацевтический активный агент или смесь активных агентов, которые плохо растворимы в воде, имеют растворимость в воде менее чем 500 мг/1000 мл, предпочтительно менее чем 200 мг/1000 мл.

Наиболее приемлемыми плохорастворимыми активными агентами являются иммунодепрессанты, имеющие макролидную структуру, например циклоспорин А, циклоспорин G, рапамицин, такролимус, дезоксиспергуалин, микофенолят-мофетил, гасперимус; нестероидные противовоспалительные вещества, в частности ацетилсалициловая кислота, ибупрофен или S(+)-ибупрофен, индометацин, диклофенак, пироксикам, мелоксикам, теносикам, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен, фенпрофен, фелбинак, сулиндак, этодолак, оксифенбутазон, фенилбутазон, набуметон; производные дигидропиридина, обладающие кардиоваскулярной активностью, например нифедипин, нитрендипин, нимодипин, низолдипин, израдипин, фелодипин, амлодипин, нилвадипин, лацидипин, бенидипин, мазнидипин, фурнидипин, нигулдипин; препараты для лечения нервных болезней, например  $\alpha$ -липоевая кислота, мурамиловые пептиды, в частности мурамиловые дипептиды или трипептиды, ромуртид, жирорастворимые витамины, в частности витамины A, D, E или F; алкалоиды, например винкопектин, винкрестин, винбластин, резерпин, кодеин, алкалоиды спорыньи, например бромкриптин, дигидроэрготамин, дигидроэргокристин; противоопухолевые средства, например хлорамбуцил, этопозид, тенипозид, идоксифен, таллимустин, телоксантрон, тирапазамин, карцелезин, декснигулдипин, интоплицин, идарубицин, мильтефосин, трофостамид, телоксантрон, мельфалан, ломустин, 4,5-бис(4'-фторанилино)-фталимид; 4,5-дианилинофталимид; иммуномодуляторы, например тимоктонон, презатид ацетата меди; противоинфекционные средства, например эритромицин, даунорубин, грамицидин, доксорубин, амфотерицин В, гентамицин, лейкомицин, стрептомицин, ганефромицин, рифамексил, рамопланин, спирамицин; противогрибковые средства, например флуконазол, кетоконазол, итраконазол; антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора, например фамотидин, циметидин, ранитидин, роксатидин, низатидин, омепразол, ингибиторы протеинкиназы, например N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-илпириимидин-2-иламино)-фенил]-бензамид, N-бензоил-стауспоспорин; ингибиторы ВИЧ-1-протеазы, например ВОС-Phe<sup>6</sup>Phe-Val-Phe-морфолин или его O-[2-(2-метоксиэтокси)-ацетокси] производное; антагонисты лейкотриена, например N-[4-(5-циклопентилоксикарбониламино-1-метиллиндол-3-илметил)-3-метоксибензоил]

-2-винилокси]-бензол-сульфонамид.

Наиболее предпочтительными являются циклоспорины, рапамицин, такролимус, дезоксиспергуалин, микофенолят-мофетил, нифедипин, нимодипин, этопозид, ибупрофен и  $\alpha$ -липоевая кислота.

Вместо активного агента, который присутствует в виде свободной кислоты или в основной форме, в фармацевтическом составе активный агент может присутствовать также в форме фармацевтически приемлемой соли, например в виде гидробромида, гидрохлорида, мезилата, ацетата, сукцината, лактата, тартрата, фумарата, сульфата, малеата и т.д.

Концентрацию активного агента или сочетания активных агентов определяют по дозе, которая должна быть применена. Она может составлять от 1 до 30% по весу, предпочтительно от 5 до 20% по весу, особенно от 5 до 12% по весу, исходя из веса состава-носителя.

Состав-носитель для одного из перечисленных активных агентов или для сочетания активных агентов определяют следующим образом.

Требование "чистый по существу" в отношении компонента, присутствующего в составе-носителе, определяет степень чистоты этого компонента как превышающую 90%, предпочтительно свыше 95%, перед смешиванием с другими компонентами в составе-носителе. Компонент, определенный как "чистый по существу", предпочтительно имеет легко определяемую структуру и состав.

Компоненты, присутствующие в виде смеси в составе-носителе, могут быть смесями природных агентов, состав которых обуславливается самим сырьем, его выделением и дальнейшей обработкой. Составные части таких смесей приводятся в спецификациях, прилагаемых изготовителем.

Полиглицериновый эфир жирных кислот компонента а) содержит чистый по существу полиглицериновый эфир жирных кислот или смесь полиглицериновых эфиров жирных кислот, причем полиглицерин содержит предпочтительно включительно до 10 глицериновых единиц, которые этерифицированы с 1-10 кислотными радикалами насыщенных или ненасыщенных карбоновых кислот с четным числом, равным 8-20 C-атомов.

Кислотный радикал насыщенной карбоновой кислоты с четным количеством, равным 8-20 C-атомов, который этерифицирует полиглицерин, предпочтительно является неразветвленной цепью с 12, 14, 16 и 18 C-атомами, например н-додеканоилом, н-тетрадеканоилом, н-гексадеканоилом или н-октадеканоилом.

Кислотный радикал ненасыщенной карбоновой кислоты с четным количеством, равным 8-20 C-атомов, который этерифицирует полиглицерин, предпочтительно является не разветвленной цепью с 12, 14, 16 и 18 C-атомами, и имеет 1 двойную связь, например 9-цис-додеканоилом, 9-цис-тетрадецеаноилом, 9-цис-гексадецеаноилом или 9-цис-октадецеаноилом.

Названия, приведенные в круглых скобках, также являются общепринятыми для указанных кислотных радикалов.

Кроме того, следующие названия являются общепринятыми для указанных кислотных радикалов: 9-цис-додеценил (лауролеил), 9-цис-тетрадеценил (миристолеил), 9-цис-гексадеценил (пальмитолеил), 6-цис-октадеценил (петросеил), 6-транс-октадеценил (петросеидоил), 9-цис-октадеценил (олеил), 9-транс-октадеценил (элаидоил), 11-цис-октадеценил (ваценил), 9-цис-изоценил (гадолеил), n-додеканоил (лауроил), n-тетрадеканоил (миристоил), n-гексадеканоил (пальмитоил), n-октадеканоил (стеароил), n-икозаноил (арахидоил).

Приемлемыми полиглицериновыми эфирами жирных кислот, обладающими легко определяемой структурой, являются например (с английскими наименованиями) диглицеринмонокапрат, диглицеринмонопаурат, диглицериндиизостеарат, диглицеринмоноизостеарат, диглицеринтетрастеарат (полиглицерин-2-тетрастеарат), триглицеринмоноолеат (полиглицерин-3-стеарат), триглицеринмонолаурат, триглицеринмоностеарат (полиглицерин-3-стеарат), триглицеринмоноизостеарат, гексаглицериндиолеат (полиглицерин-6-диолеат), гексаглицериндистеарат (полиглицерин-6-дистеарат), декаглицериндиолеат (полиглицерин-10-диолеат), декаглицеринтетраолеат (полиглицерин-10-тетраолеат), декаглицериндекаолеат (полиглицерин-10-декаолеат), декаглицериндекастеарат (полиглицерин-10-декастеарат). CTFА номенклатура приведена в скобках. Эти продукты производятся под торговыми марками Caprol<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Karlshamns USA Inc., Columbus, Ohio). Точные наименования продуктов: CAPROL 2G4S, 3GO, 3GS, 6G2O, 6G2S, 10G2O, 10G4O, 10G10O, 10G10S. Другие продукты производятся под наименованиями DGLC-MC, DGLC-ML, DGLC-DISOS, DGLC-MISOS, TGLC-ML и TGLC-MISOS компанией Solvay Alkali GmbH, D-3002 Hannover.

Смесь различных полиглицериновых эфиров жирных кислот именуют как декаглицеринмоно-, ди-олеат, полиглицериновый эфир смешанных жирных кислот, полиглицериновый эфир жирных кислот, полиглицеринкапрат, кокоат, лаурат, ланолинат, изостеарат или рицинолат, и выпускается под торговыми марками Triodan<sup>R</sup> и Homodan<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Grinsted Products, Grinsted, Denmark), точные наименования продукта: TRIODAN 20, 55, R90 и HOMODAN MO, Radiamuls<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Petrofina (FINA), Brussels, Belgium), точное наименование продукта RADIAMULS Poly 2253, под наименованием CAPROL PGE 860 или ET; или торговые марки Plurol<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие Gattefosse Etablissements, SaintPriest, France), точное наименование

продукта PLUROL Stearique WL 1009 или PLUROL Oleique WL 1173. Другие продукты выпускаются под наименованиями PGLC-C 1010 S, PGLC-C 0810, PGLC-C 1010/S, PGLC-LT 2010, PGLC-LAN 0510/S, PGLC-CT 2010/90, PGLC-ISOS T UE, PGLC-R UE, PGLC-ISOS 0410 компанией Solvay Alkali GmbH, D-3002 Hannover.

Перечисленные полиглицериновые эфиры жирных кислот удовлетворяют условиям [2]. Описания продуктов, опубликованные перечисленными производителями, являются наиболее уместными, с характеристиками по таблицам данных для соответствующего продукта, особенно такие характеристики, как содержание моноэфира, точка каплепадения, свободный глицерин, свободная жирная кислота, йодное число, форма, анти-оксиданты, значение ГЛБ, свойства и срок хранения.

В частности, полиглицериновые эфиры жирных кислот удовлетворяют требованиям [3], а также [4].

Сорбитановый эфир жирных кислот компонента а) предпочтительно содержит чистый по существу сорбитановый эфир жирных кислот, либо смесь различных сорбитановых эфиров жирных кислот, причем сорбитан этерифицирован 1-3 кислотными радикалами насыщенной или ненасыщенной карбоновой кислоты с нормальной (неразветвленной) цепью, имеющей четное число (8-20) C-атомов.

Кислотный радикал насыщенной карбоновой кислоты с четным числом, равным 8-20 C-атомов, который этерифицирует сорбитан, является предпочтительно нормальным с 12, 14, 16, и 18 C-атомами, например додеканоилом, n-тетрадеканоилом, n-гексадеканоилом или n-октадеканоилом.

Кислотный радикал ненасыщенной карбоновой кислоты с четным числом, равным 8-20 C-атомов, предпочтительно является нормальным с 12, 14, 16 и 18 C-атомами, например олеилом.

Пригодными сорбитановыми эфирами жирных кислот являются в частности сорбитанмонолаурат, -монопальмитат, -моностеарат, -тристеарат, -моноолеат, -сесквиолеат и -триолеат. Эти продукты выпускаются промышленностью под торговыми марками Span<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Atlas, Wilmington, USA). Точные наименования продуктов: SPAN 20, 40, 60, 65, 80 и 85, Arlacel<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Atlas), строгие наименования продуктов: ARLACEL 20, 40, 60, 80, 83, 85 и C, Crill<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Croda Chemicals Ltd., Cowick Hall, Snaith Goole, GB), точные наименования продуктов: CRILL 1, 3 и 4, Dehymuls<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Henkel, Desselldorf DE), точные наименования продуктов: DEHYMULS SML, SMO, SMS, SSO, Famodan<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Grinsted Products, Grinsted Denmark), точные наименования продуктов: FAMODAN MS и TS, Capmul<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Karlshamns USA Inc., Columbus, Ohio), точные наименования продуктов CAPMUL S и O, Radiesur<sup>R</sup> (торговые марки, принадлежащие компании Petrofina (FINA), Brussels,

Belgium), точные наименования продуктов: RADIUSURF 7125, 7135, 7145 и 7155.

Сорбитановые эфиры жирных кислот и полиглицериновые эфиры жирных кислот удовлетворяют требованиям [5, 6]. Описания продуктов, опубликованные перечисленными производителями, являются наиболее уместными, с характеристиками по таблицам данных для соответствующего продукта, особенно такие характеристики, как форма, цвет, ГЛБ значение, вязкость, возрастающая точка плавления и растворимость.

Компонент а) имеет значение ГЛБ, не превышающее 10. Он присутствует в составе-носителе в количестве 10-50% по весу, предпочтительно 15-40% по весу, более предпочтительно - 15-20% по весу, исходя из общего веса состава-носителя. Компонент а) может также содержать смеси полиглицериновых эфиров жирных кислот друг с другом или смеси эфиров сорбитана и жирных кислот друг с другом, либо смеси полиглицериновых эфиров жирных кислот с сорбитановыми эфирами жирных кислот.

Фармацевтически приемлемое масло б) представляет собой триглицерид природного происхождения, либо синтетический или полусинтетический чистый по существу триглицерид. Предпочтение отдают триглицериду природного происхождения, отличающемуся тем, что глицерин этерифицирован кислотными радикалами насыщенных и ненасыщенных карбоновых кислот с четным числом С-атомов, равным 8-20. Такие кислотные радикалы перечислены ранее, например н-додеканоил, н-тетрадеканоил, н-гексадеканоил, н-октадеканоил или олеоил.

Пригодными триглицеридами природного происхождения являются, например, арахисовое масло, кунжутное масло, подсолнечное масло, оливковое масло, кукурузное масло, соевое масло, касторовое масло, хлопковое масло, рапсовое масло, масло чертополоха, масло из виноградных косточек, рыбий жир или нейтральное масло.

Компонент б) присутствует в составе-носителе в количестве прибл. 5-40% по весу, предпочтительно 10-35% по весу, исходя из общего веса состава-носителя. Компонент б) может также состоять из смеси фармацевтически приемлемых масел.

Неионный сурфактант компонента в) со значением ГЛБ свыше 10 является предпочтительно амфифильным агентом, гидрофильная составляющая которого состоит из полиэтиленоксида, причем средний молекулярный вес компонента полиэтиленоксида составляет прибл. 600-25000, что соответствует 15-60 единицам этиленоксида.

Пригодными неионными сурфактантами являются например продукты реакции природного или гидрогенизированного касторового масла и этиленоксида. Эти продукты выпускаются коммерчески под торговыми марками Gremophor<sup>R</sup>, Niccol<sup>R</sup> и Emulgin<sup>R</sup>. Пригодными неионными сурфактантами являются также

полиоксиэтиленовые эфиры на основе жирнокислотных производных сорбита (полисорбаты), например ПОЭ-(20)-сорбитанмонолаурат, ПОЭ-(20)-сорбитанмонопальмитат, ПОЭ-(20)-сорбитантристеарат,

ПОЭ-(20)-сорбитанмоноолеат или ПОЭ-(20)-сорбитантриолеат, а также полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, например ПОЭ-(20, 30, 40, 50)-стеарат. Эти продукты выпускаются под торговыми марками Tween<sup>R</sup> и Myrj<sup>R</sup>.

Компонент в) присутствует в составе-носителе в количестве прибл. 10-50% по весу, предпочтительно 20-45% по весу, исходя из общего веса состава-носителя. Компонент в) может также состоять из смесей фармацевтически приемлемых неионных сурфактантов.

В состав-носитель добавляют подходящие фармацевтически приемлемые дополнительные эксципиенты в таком количестве, что они составляют до 100% по весу с компонентами а), б) и в), также как и активный агент или комбинация активных агентов. Дополнительные эксципиенты могут быть представлены в составе-носителе в количествах от 0% до прибл. 75% по весу. Дополнительные эксципиенты обуславливаются выбором фармацевтической готовой формы. Для жидких готовых форм, таких как капли, суспензии или капсульные наполнители, добавляют такие фармацевтически приемлемые растворители, как этанол, пропанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин или вода, либо их смеси.

Кроме того, могут быть добавлены обычные эксципиенты, например такие консерванты как бензиловый спирт, этанол, эфир п-гидроксibenзойной кислоты, сорбитовая кислота, антиоксиданты, например токоферолы, бутилгидрокси-анизол, бензилгидрокси-толуол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, стабилизаторы, в частности лимонная кислота, винная кислота, ЭДТА, ароматизирующие и ароматические агенты.

Агенты с обычной консистенцией приемлемы в качестве капсульных наполнителей желатиновых капсул или пластификаторов для получения стабильной желатиновой оболочки. Такими эксципиентами являются, например сорбитол, сорбитан, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза или коллоидный диоксид силикона.

Следующим аспектом данного изобретения является способ изготовления описанного выше фармацевтического состава, отличающегося тем, что компоненты а), б) и в) и возможно другие фармацевтически приемлемые эксципиенты смешивают вместе в любом порядке, а указанный фармацевтически активный агент, который плохо растворим в воде, диспергируют в этой смеси, и если это целесообразно, дисперсную систему переводят в соответствующую форму для перорального введения.

Диспергирование активного агента или композиции активных агентов может проводиться после смешивания компонентов а), б) и в), а также остальных эксципиентов.

С другой стороны, указанный активный агент или смесь активных агентов может быть диспергирована в отдельном компоненте или в смеси двух из указанных компонентов, а оставшиеся компоненты добавляют после

этого. Солюбилизирующие процессы диспергирования могут быть ускорены путем нагревания отдельных компонентов или их смеси. Предпочтительными являются реакционные условия, которые стимулируют образование коллоидальной дисперсной фазы.

В присутствии активных агентов, чувствительных к кислороду, процесс проводят в атмосфере защитного газа, например азота, гелия или аргона. Кислород, который уже присутствует в жидких компонентах, может быть удален путем создания пониженного давления порядка 50-100 мбар, либо посредством обработки ультразвуком. Для проведения процесса пригоден реакционный контейнер с двойными стенками и мешалкой.

Перевод в форму, пригодную для перорального введения, осуществляют известным способом. Для изготовления жидких форм для перорального введения, таких как капли, суспензии, эмульсии и т.п., применяют известные из уровня техники способы [7, 8].

Из капсул предпочтительными являются двойные желатиновые капсулы, которые могут быть получены путем добавления глицерина или сорбита и растворяются достаточно быстро под действием желудочных соков. Кроме того, могут применяться крахмальные капсулы, например коммерческие образцы, выпускаемые под торговой маркой Capill<sup>R</sup> компанией Capsugel/Warner Lambert. С капсулами могут быть смешаны другие эксципиенты и наполнители, такие как лактоза, крахмал, лубриканты, такие как крахмал или стеарат магния. Легкоразлагаемые капсулы могут дополнительно содержать такие жидкости, как лецитин, жиры, масла, парафиновое масло или жидкий полиэтиленгликоль. В зависимости от дозы применяют двойные капсулы размеров 0-4, предпочтительно 0-2. Применяют коммерческие продукты компаний Shionogi, Capsugel или Scherer.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его основные границы, описанные выше. Активные агенты являются представителями всех групп активных агентов, упоминавшихся ранее. Температуры даны в градусах Цельсия.

#### Пример 1

Способ заполнения легкоразлагаемых желатиновых капсул; количества даны в мг на конечную капсулу, формат легкоразлагаемых желатиновой капсулы: 22 продолговатых капли.

1. Циклоспорин А (USP XXII/Pharm.Eur.) - 100,0

2. ПОЭ-(40)-гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR RH 40, NICCOL HCO 40, SIMULSOL 1293) - 400,0

3. Ди/три/тетраглицериновый эфир жирных кислот (FCC/TRIODAN 20) - 238,0

4. Кунжутное масло (DAB 10) - 160,0

5. Альфа-токоферол (DAB 10) - 2,0

6. Этанол (DAB 10) - 100,0

Ингредиенты 2-4 смешивают в перегонном кубе из нержавеющей стали с мешалкой при нагревании до 40°C. Газ из раствора удаляют посредством создания пониженного давления. В прозрачный раствор добавляют антиоксидант 5, затем в нем диспергируют активный агент циклоспорин А. После

добавления этанола всю порцию перемешивают до тех пор, пока не получают прозрачный раствор. После охлаждения до 20 °C раствор вводят в мягкие (легкоразлагаемые) желатиновые капсулы. Для того, чтобы компенсировать испарение, порция содержит на 30-60 мг больше этанола, чем в приведенном выше описании.

Кроме желатина стенки легкоразлагаемых желатиновых капсул содержат эксципиенты, которые влияют на консистенцию, например глицерин и/или пропилен гликоль либо сорбит и/или маннит. Оболочки могут дополнительно содержать пигменты или красители, например диоксид титана, оксид железа, хинолиновый желтый или кошинелевый красный А.

#### Пример 2

Способ заполнения твердых желатиновых капсул или крахмальных капсул; количества даны в кг на порцию.

1. Нифедипин (DAB 10) - 20,0

2. ПОЭ-(20)-сорбитанмоноолеат

(полисорбат 20 Pharm. Eur., ТВИН 20) - 168,0

3. Моно/диолеат триглицерина (FCC-CAPROL 3GO) - 28,0

4. Нейтральное масло MIGLYOL 812, CAPTEX 300/400) - 84,0

Все компоненты смешивают при 45°C в перегонном кубе с двойными стенками емкостью 300 л и перемешивают до образования прозрачного раствора. Порции по 300 мг прозрачного, охлажденного раствора соответственно вводят в твердые желатиновые капсулы размера 1, которые были сделаны матовыми с помощью диоксида титана/оксида железа.

Вокруг заполненных капсул делают герметичную оболочку. Из-за чувствительности нифедипина к свету все стадии способа должны проводиться в отсутствие дневного освещения.

#### Пример 3

Способ заполнения стеклянных бутылей. Препарат пригоден для перорального введения в виде капельного раствора, залитого в коричневую бутылочку с капельницей емкостью 40 мл. Количества даны в граммах.

1. Нимодипин - 3,0

2. ПОЭ-(60)-гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR RH 60, NICCOL HCO 60, SIMULSOL 1294) - 15,0

3. Сорбитанмонолаурат (BPC 1973, SPAN 20) - 8,5

4. Подсолнечное масло (DAP 10) - 8,5

5. Пропиленгликоль - 5,0

Получение раствора проводят аналогично примеру 2.

#### Пример 4

Способ заполнения легкоразлагаемых желатиновых капсул; количества приведены в мг на конечную капсулу, формат мягкой желатиновой капсулы: 4 продолговатых капли.

1. Такролимус - 10,0

2. ПОЭ-(35)-касторовое масло (CREMOPHOR EL) - 72,0

3. Сорбитанмоноолеат (SPAN 80) - 72,0

4. Нейтральное масло - 32,0

5. Альфа-токоферол - 1,0

6. Пропиленгликоль (DAB 10) - 5,0

Приготовление капсул проводят аналогично примеру 1. Пропиленгликоль наиболее пригоден для поддержания консистенции капсульной оболочки.



# Пример 5

Способ заполнения твердых желатиновых капсул; количества относятся к заполнению капсулы размера 0.

1. Альфа-липовая кислота - 100,0
2. ПОЭ-(40)-стеарат (US/NF, MYRJ 52 S) - 80,0
3. Тетраглицеристеарат (FCC, TRIODAN 55) - 215,0
4. Кунжутное масло - 160,0
5. Бутилгидроксанизол - 0,5

Приготовление раствора осуществляют аналогично примеру 2. В данном случае следует иметь в виду чувствительность липовой кислоты к кислороду.

# Пример 6

Способ заполнения легкоразлагаемых желатиновых капсул; количества приведены в мг на конечную капсулу; формат легкоразлагаемой желатиновой капсулы: 6 продолговатых капель.

1. Рапамицин - 20,0
2. ПОЛИСОРБАТ 80 (ТВИН 80) - 150,0
3. Сорбитанмоноолеат - 25,0
4. Нейтральное масло - 75,0
5. Аскорбилпальмитат - 0,5
6. Бензиловый спирт (DAB 10) - 5,0

Приготовление осуществляют аналогично примеру 1, в качестве конечного компонента добавляют бензиловый спирт.

# Пример 7

Способ заполнения желатиновых капсул; количества приведены в мг на конечную капсулу.

1. Этопозид - 100,0
2. ПОЭ-(40)-гидрогенизированное касторовое масло - 400,0
3. Ди-/три-/тетраглицеринлаурат (ТГЦЛ-лаурат T2010 Solvay Alkali GmbH) - 160,0
4. Кукурузное масло - 230,0
5. Этанол - 100,0

Приготовление осуществляют аналогично примеру 1.

# Пример 8

Способ заполнения легкоразлагаемых желатиновых капсул; количества приведены в мг на конечную капсулу; формат мягкой желатиновой капсулы: 9,5 продолговатых капель.

1. S(+)-ибупрофен - 100,0
  2. ПОЛИСОРБАТ 60 (ТВИН 60) - 210,0
  3. Гексаглицериндиолеат (CAPROL 6G20) - 130,0
  4. Касторовое масло (DAB 10) - 60,0
- Получение осуществляют аналогично примеру 1.

# Источники информации

1. Опубликовано описание немецкого DOS 40 05 190.
2. Foodchemical Codex FCC III "Monographs", "Description", "Requirements", "Tests", p. 232.
3. E 475 EC food additive regulation (EC guideline 74/329)
4. U.S. FDA Code 21 CFR 172.854
5. British Pharmacopeia (special monograph)
6. Ph. Helv. VI
7. Hagers Handbuch der Phrmazeutischen Praxis.
8. Remington's Pharmaceutical Sciences.

# Формула изобретения:

1. Фармацевтический состав, содержащий плохо растворимый активный агент и состав-носитель для его солюбилизации,

отличающийся тем, что состав-носитель содержит следующие компоненты: а) 10 - 50 мас.%, взятых на общий вес состава-носителя, сосурфактанта, чистого по существу либо присутствующего в виде смеси, со значением гидрофильно-липофильного баланса, не превышающим 10 (ГЛБ значение по Гриффину), выбранного из группы полиглицериновых эфиров жирных кислот и сорбитановых эфиров жирных кислот, б) 5 - 40 мас.%, взятых на общий вес состава-носителя, фармацевтически приемлемого масла чистого по существу либо присутствующего в виде смеси, которое содержит в качестве основного липофильного компонента триглицерид, и в) 10 - 50 мас.%, взятых на общий вес состава-носителя, неионного сурфактанта, чистого по существу либо присутствующего в виде смеси, имеющего значение ГЛБ, превышающее 10.

2. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты.

3. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что содержит 1 - 30 мас.%, взятых на общий вес состава-носителя, плохо растворимого активного агента с растворимостью в чистой воде менее чем 500 мг на 1000 мл, причем в качестве плохо растворимого агента используют агент, выбранный из группы, включающей циклоспорин, рапамицин, такролимус, деоксиспергуалин, микофенолат-мофетил, нифедипин, нимодипин, этопозид, ибупрофен или  $\alpha$ -липовую кислоту.

4. Фармацевтический состав по пп.1 - 3, отличающийся тем, что указанный активный агент является циклоспорином А.

5. Фармацевтический состав по пп.1 - 4, отличающийся тем, что состав-носитель в качестве компонента а) содержит чистый по существу полиглицериновый эфир жирных кислот или смесь таких эфиров, при этом полиглицерин содержит до 10 единиц (включительно) глицерина, которые этирифицированы 1 - 10 кислотными радикалами насыщенных или ненасыщенных карбоновых кислот с четным числом С-атомов, равным 8 - 20.

6. Фармацевтический состав по п.5, отличающийся тем, что компонент а) содержит в качестве полиглицеринового эфира жирных кислот чистый по существу полиглицерин-2-тетрастеарат, -3-моноолеат, -3-стеарат, -6-диолеат, -6-дистеарат, -10-диолеат, -10-тетраолеат, -10-декаолеат или -10-декастеарат или их смеси.

7. Фармацевтический состав по пп.1 - 4, отличающийся тем, что компонент а) содержит чистый по существу сорбитановый эфир жирных кислот или смесь таких эфиров, при этом сорбитан этирифицирован 1 - 3 кислотными радикалами насыщенных или ненасыщенных карбоновых кислот с четным числом С-атомов, равным 8 - 20.

8. Фармацевтический состав по п.7, отличающийся тем, что компонент а) в качестве сорбитанового эфира жирных кислот содержит чистый по существу сорбитанмонолаурат, монопальмитат, моностеарат, тристеарат, моноолеат, сесквиолеат, или триолеат, или смеси этих соединений.

9. Фармацевтический состав по пп.1 - 8, отличающийся тем, что компонент б) в качестве фармацевтически приемлемого масла содержит арахисовое масло, кунжутное масло, подсолнечное масло, оливковое масло, кукурузное масло, соевое масло, касторовое масло, хлопковое масло, рапсовое масло, масло чертополоха, масло семян винограда, рыбий жир или нейтральное масло, а указанный компонент в) содержит неионный сурфактант с гидрофильной компонентной, состоящей из 15 - 60 единиц этиленоксида.

10. Способ изготовления фармацевтического состава по п.1, заключающийся в том, что компоненты а), б) и

в) смешивают вместе в любом порядке, в этой смеси диспергируют плохо растворимый агент.

11. Способ по п.10, заключающийся в том, что в смесь дополнительно вводят другие фармацевтически приемлемые, водорастворимые эксципиенты.

12. Способ по п.10, заключающийся в том, что полученную дисперсную систему переводят в форму, удобную для перорального введения.

13. Способ по п.12, заключающийся в том, что дисперсной системой заполняют крахмальные, твердые желатиновые или легкоразлагаемые желатиновые капсулы.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2140291 C1

RU 2140291 C1